

동시 항암화학-방사선 요법 후 근치적 간절제술을 시행한 간세포암 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 병리학교실³, 방사선종양학교실⁴, 세브란스 병원 간암전문클리닉⁵

강원석^{1,5}, 윤기태^{1,5}, 박준용^{1,5}, 김도영^{1,5}, 안상훈^{1,5},
전재윤^{1,5}, 김경식^{2,5}, 박영년^{3,5}, 성진실^{4,5}, 한광협^{1,5}

Abstract

A Case of Curative Resection of Advanced Hepatocellular Carcinoma After Localized Concurrent Chemo-Radiation Therapy

Wonseok Kang, M.D.^{1,5}, Ki Tae Yoon, M.D.^{1,5}, Jun Yong Park, M.D.^{1,5}, Do Young Kim, M.D.^{1,5}, Sang Hoon Ahn, M.D.^{1,5}, Chae Yoon Chon, M.D.^{1,5}, Kyung Sik Kim, M.D.^{2,5}, Young Nyun Park, M.D.^{3,5}, Jin Sil Seong, M.D.^{4,5}, Kwang Hyub Han, M.D.^{1,5}

Department of Internal Medicine¹, Surgery², Pathology³, and Radiation Oncology⁴
Liver Cancer Special Clinic⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Most patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) are not suitable candidates for surgical treatment at the time of diagnosis because of poor liver function, extensive tumor involvement of the liver, vascular involvement, and/or intra/extrahepatic metastasis. We attempted localized concurrent chemo-radiation therapy (CCRT) followed by hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in patients having locally advanced HCC with vascular involvement and preserved hepatic function. We report a case of locally advanced HCC patient who became surgically resectable by downstaging after localized CCRT followed by HAIC. Localized CCRT was performed with a total radiation dose of 4,500 cGy (180 cGy × 25 times) and hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil (5-FU, 500 mg/day) via implantable port system during the first and the last weeks of the radiotherapy. Following localized CCRT, the patient was scheduled to receive HAIC with 5-FU (500 mg/m² for 5 hours, days 1~3) and cisplatin (60 mg/m² for 2 hours, day 2) every 4 weeks. Marked contraction of HCC was noted on follow up computerized tomography (CT) and positron emission tomography (PET) after localized CCRT and HAIC, and subsequently surgical resection with curative aim was performed. The patient is in complete remission status without recurrence to date.

Key Words: Hepatocellular carcinoma · Localized concurrent chemo-radiation therapy · Hepatic lobectomy

서론

간세포암의 치료로는 수술적 절제술이 가장 효과적이지만, 대부분의 간세포암은 진단 당시에 이미 진행된 상태로 수술의 적응이 되지 못한다. 특히, 혈관 침범을 동반한 진행성 간세포암은 예후가 매우 불량하고 효과적인 치료 방법도 없는 실정이다. 저자들은 한 쪽 간 엽에만 국한되어 있으나 병변의 크기가 크거나 혈관 침범을 보이고 있어 수

술을 할 수 없는 진행성 간세포암에 대하여 동시 항암화학-방사선 요법(localized concurrent chemo-radiation therapy, localized CCRT)을 시행하여 왔고, 좋은 성적을 보고한 바 있다. 저자들은 중간 간정맥 침범을 동반한 진행성 간세포암 3기를 진단받은 환자에게 동시 항암화학-방사선 요법을 시행한 후 간세포암 2기로 병기가 낮아지도록 유도한 뒤 근치적 간좌엽절제술을 시행한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

◆책임저자 : 한광협. 서울시 서대문구 성산로 250 연세대학교 의과대학 내과학교실 (120-752)
Tel: 82-2-2228-1949, Fax: 82-2-312-7833, E-mail: gihankhys@yuhs.ac

증 례

I) 임상 소견

상기 52세 남자 환자는 7년 전 만성 B형 간염 비활동성 보유자로 진단 받고 이후 간헐적으로 개인의원에서 복부 초음파검사 및 혈액 검사하며 지내던 중, 내원 1개월 전부터 발생한 복부 불편감으로 개인의원에서 시행한 복부 초음파 검사상 약 10 cm 크기의 종괴가 발견되어 진단 및 치료를 위하여 내원하였다. 가족력 및 음주력은 없으며, 15갑년의 흡연력이 있으나 20년 전부터 금연 중이다. 이학적 검사에서 공막의 황달 소견은 없었으며, 복부 진찰 상 약 3횡지로 비대되어 있는 간이 촉지 되었다. 혈액소 14.5 g/dL, 백혈구 9,180/mm³, 혈소판 307,000/mm³이었다. 간기능 검사상 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, AST 89 IU/L, ALT 20 IU/L, alkaline phosphatase 88 IU/L였으며 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 84%였다. HBsAg, anti-HBc은 양성이었고, anti-HBs, anti-HCV은 음성이었다. 혈청 AFP는 26.9 ng/mL, 혈청 PIVKA-II는 >2,000 mAU/mL 이었다.

II) 영상 소견

나선형 전산화단층촬영에서 S2, 3, 4에 걸쳐 간 좌엽에 약 11.2 cm 크기의 경계가 명료한 단발성 결절형 종괴가 관찰되었고, 불균일하게 조영증강 되었다. 종괴는 고형성

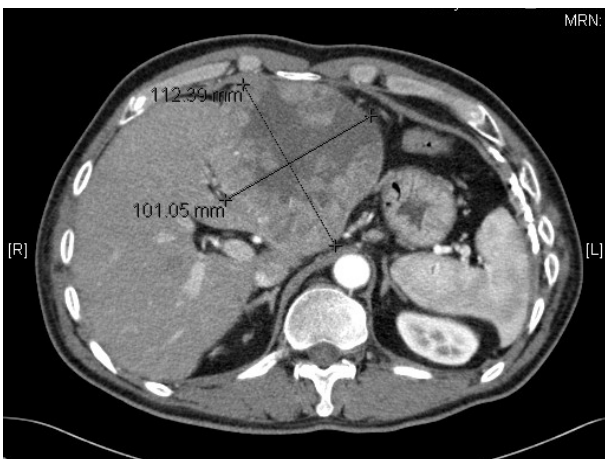


Fig. 1. Spiral CT scan during arterial phase shows a huge nodular expanding mass in the left lobe of the liver, measuring approximately 11.2×10.2 cm. The middle hepatic vein invasion is noted.

구조를 이루고 있었고, 중간 간정맥 침습 소견을 보이고 있었다(Fig. 1). PET에서 간 좌엽에서 신호증강 소견이 보였으며 간동맥 조영술에서는 좌측 간동맥(left hepatic artery) 및 우측 위동맥(right gastric artery)으로부터 혈류공급을 받는 경계가 비교적 명확한 결절형의 과혈관성 종괴가 관찰되었다(Fig. 2). 동시 항암화학-방사선 요법을 시행하기로 결정하고 우측 위동맥을 coil embolization 시행한 뒤 좌측 대퇴동맥에 간동맥내 항암제 주입을 위한 implantable port system (Chemoport[®]) 삽입을 시행하였다.

III) 진단 및 치료 경과

상승된 종양표지자와 영상소견에 의해 간세포암(cT3N0M0, stage III)으로 진단하고, Chemoport[®] 삽입 후 총 5주간의 동시 항암화학-방사선요법(localized CCRT: 첫 1주와 마지막 5주째에 Chemoport[®]를 통하여 각각 5일간 동맥 내로 5-FU 500 mg을 5시간 주입하고, 총 4,500 cGy의 외부방사선 조사를 180 cGy로 나누어 25회 시행)으로 치료하였다. 치료 종료 후 1개월 경과 시 추적 검사한 전산화단층촬영에서 종양은 처음보다 감소한 소견을 보였다(Fig. 3). 이후 환자는 3회의 간동맥 항암제주입(Hepatic artery infusional chemotherapy, HAIC: 5-FU [500 mg/m² for 5 hours, days 1~3]와 cisplatin [60 mg/m² for 2 hours, day 2]을 Chemoport[®]를 통하여 주입)을 시행하였으며 추적 전산화단층촬영에서 종양은 약 4.8 cm로 크기 감소 및 괴사성 변화 소견을 보였다.



Fig. 2. Hepatic artery angiography shows a huge hypervascular mass in the left lobe of the liver. The tumor is fed by the left hepatic artery and the right gastric artery.

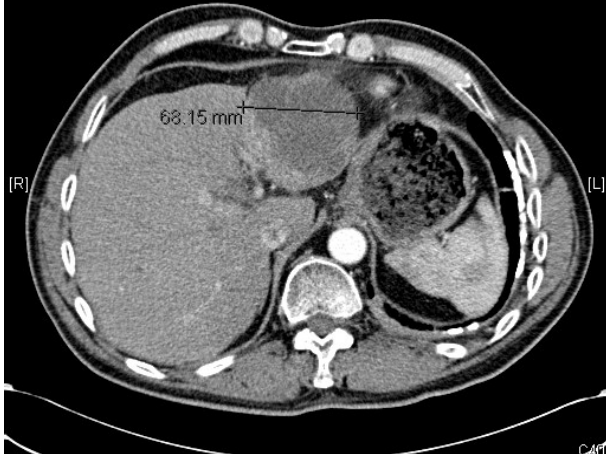


Fig. 3. Follow-up CT scan, taken one month after the completion of localized CCRT, shows marked decrease in the tumor size.

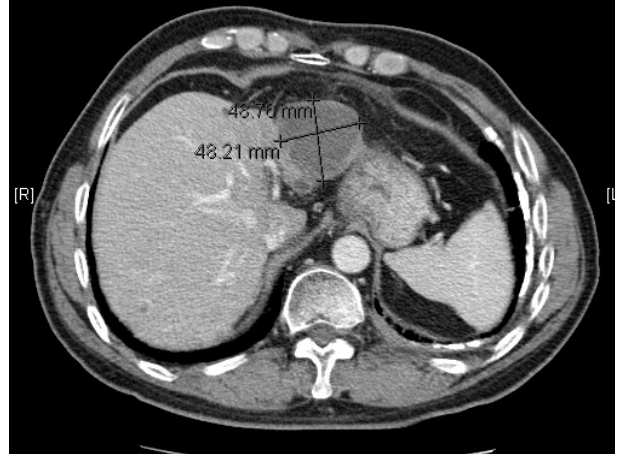
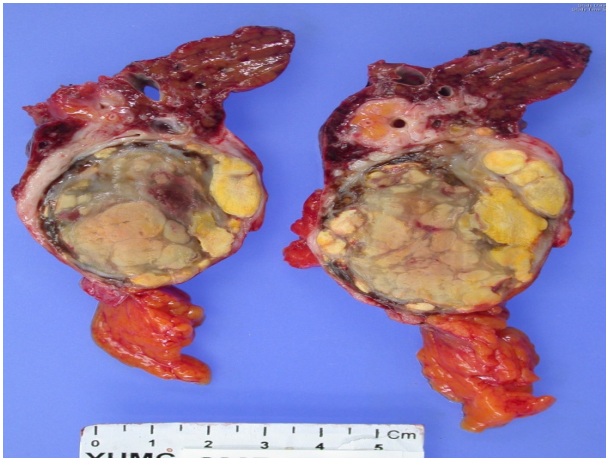
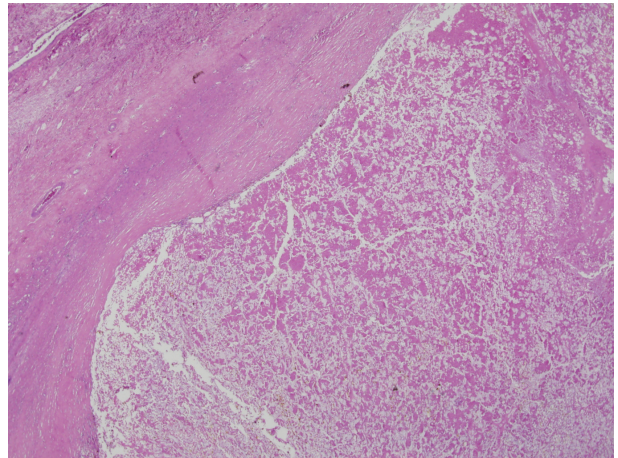


Fig. 4. Follow-up CT scan after three cycles of HAIC shows cystic change of the mass in the left lobe of the liver, with no evidence of viable tumor.



a

Fig. 5. (a) Gross pathology of the resected specimen, after left lobectomy of the liver. The cut surface shows a well-demarcated expanding nodular yellow green firm solid round mass with myxofibrous septation and capsulation, measuring 5.5×4.2 cm. (b) Microphotograph showing the total necrotic tumor, probably hepatocellular carcinoma. (H-E stain, ×12.5)



b

생존암 여부 확인을 위하여 시행한 역동적 간 MRI 상 잔존암 관찰되지 않았으며 간세포암의 임상적 병기는 cT2N0M0, stage II로 낮아진 것으로 판단되어 간좌엽 절제술을 시행하였다(Fig. 4). 절제된 육안조직소견에서, 좌엽은 위축되어 크기가 작아져 있었고 종양결절은 팽창결절 형이었으나 괴사성변화를 보였으며 절단면 침윤 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 5a). 현미경 검사상 종양세포는 완전 괴사 상태를 보였고, 절단면 침윤 및 혈관침윤(vascular invasion)의 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 5b and c).

고 찰

간세포암의 치료로는 수술적 절제술이 가장 적절하지만

진단 당시 수술을 받을 수 있는 환자는 10~30%에 지나지 않는다(1-3). 대부분의 환자들은 이미 수술이 어려운 진행성 간세포암을 보이고 있어 이러한 환자들을 대상으로 수술이 불가능한 간세포암을 수술적 절제가 가능한 상태로 병기를 낮추는 치료 방법에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다(4-6).

Lau 등의 연구에서는 전신항암치료 혹은 간동맥내 yttrium-90 microsphere 투약으로 수술의 적응증이 되지 않는 간세포암 환자의 병기를 낮추어 49명에서 수술을 진행하였으며 57.1%의 관해율과 85.9개월의 중앙생존기간 및 57%의 5년 생존율을 보고한 바 있다(5). 또한 Meric 등은 간동맥내 cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil (5-FU), interferon-alfa를 투약하는

동맥내 항암제 주입요법으로 수술이 어려운 간세포암 환자 4명의 병기를 낮추어 수술을 진행할 수 있었고 100%의 관해율을 보고한바 있다(6). 한편 다른 연구에서는 주간문맥의 혈전이 동반된 간세포암에서 간동맥내 cisplatin과 5-FU (5-fluorouracil) 복합 주입요법이 효과가 없다고 보고하였다(7). 이밖에도 mitomycin C, doxorubicin 등을 이용한 간동맥내 항암제 주입은 약 50%의 반응율(response rate)을 보이지만 대부분 지속적이지 못하고 반복적인 경피적 시술이 필요하며 이에 따라 합병증을 수반하게 된다는 한계를 가지고 있다(8).

그 동안 간세포암에서 외부 방사선 조사요법은 단독으로는 뚜렷한 효과를 보이지 못하였으나, 몇몇 연구에서 진행성 간세포암 환자를 대상으로 화학요법과 국소적 방사선 요법을 병합하여 좋은 결과를 보고하였고(9) 국내에서도 김 등이 간문맥 혈전이 동반된 진행성 간세포암 환자를 대상으로 국소적 외부방사선 조사와 간동맥내 항암제 주입의 병합치료를 시행하여 간동맥내 항암제 주입요법과 비교해서 반응율, 생존기간 등에서 우월한 효과를 얻은 바 있다(10). John 등은 5-FU가 방사선 조사의 효과를 높이는 radiosensitizer의 역할을 한다는 실험적, 임상적 결과를 근거로 수술적 절제가 불가능한 진행성 간세포암에 대하여 간동맥내 5-FU 투약과 동시에 국소적 외부 방사선 조사를 시행함으로써 20%의 4년 생존율과 16개월의 중앙생존기간을 보고하여 장기적인 성적에 있어서도 효과적임을 보고한 바 있다(11).

본 예는 중간 간문맥 침범을 동반한 진행성 간세포암 3기에 대하여 간동맥내 항암제 투약을 위해 Chemoport[®]를 삽입하고 5주간의 동시 항암화학-방사선 요법을 시행함으로써 종양의 크기 감소 및 생존율의 감소를 유도하여 간세포암 2기로 병기를 낮춘 뒤 근치적 간절제술을 시행한 예로 수술적 절제가 불가능한 상태에서 절제 가능한 상태로 전환하는데 동시 항암화학-방사선 요법의 역할을 보여주었다. 수술적 절제가 불가능한 진행성 간암에 대하여

방사선 치료의 발전과 더불어 다양한 항암제의 조합으로 동시 항암화학-방사선요법의 역할이 기대된다.

참고문헌

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917
2. Lau WY. Management of hepatocellular carcinoma. *J R Coll surg Edinb* 2002;47:389-399
3. Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia. *Surgeon* 2005;3:210-215
4. Lau WY, Lai EC. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma - a strategy to increase respectability. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3301-3309
5. Lau WY, Ho SK, Yu SC, et al. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;240:299-305
6. Meric F, Patt YZ, Curley SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:490-495
7. 송희곤, 이한주, 송병철 등. 진행성 간세포암종에서 percutaneously implantable port system을 통한 간동맥 내 cisplatin과 5-fluorouracil 복합 화학요법의 효과. *대한간학회지* 2001;7:61-67
8. Seong SJ, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiation Biol. Phys.* 1999;43:393-397
9. Stillwagon GB, Order SE, Guse CG, et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1223-1229
10. 김진석, 한광협, 이도연 등. 간문맥 혈전이 동반된 진행성 간세포암에서의 동시 항암화학-방사선요법. *대한간학회지* 2002;8:71-79
11. John MR, Theodore SL, James CA, et al. Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:325-330